

A. Padilla^a
I. Clemente^a
M.N. Suárez^a
J.L. Pérez^b
N.L. González-González^a

397

^aServicio de Obstetricia y Ginecología (Prof. J. Parache). Hospital Universitario de Canarias. Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna. Tenerife.

^bServicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Canarias. Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

Correspondencia:

Dra. A. Padilla.
Servicio de Obstetricia y Ginecología, 3.^a planta.
Hospital Universitario de Canarias.
Ofra, s/n. La Laguna. Tenerife. España.
Correo electrónico: ngonzalez@sego.es

Fecha de recepción: 16/4/02

Aceptado para su publicación: 4/3/03

Hiperplasia adrenal congénita con pérdida de sal: historia obstétrica y ginecológica

Salt-losing congenital adrenal hyperplasia. Obstetric and gynecological history

A. Padilla, I. Clemente, M.N. Suárez, J.L. Pérez y N.L. González. Hiperplasia adrenal congénita con pérdida de sal: historia obstétrica y ginecológica

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer afectada de un déficit de 21-hidroxilasa en su forma clásica que ha sido controlado desde el período neonatal inmediato hasta la vida adulta. Se describen las 2 intervenciones quirúrgicas que se practicaron para corregir las anomalías anatómicas genitourinarias secundarias al síndrome de masculinización, así como el curso del embarazo conseguido de forma espontánea. Tras dar a luz a una niña sana, la mujer tuvo problemas de identificación personal y de comportamiento sexual que la llevaron a realizar 2 intentos de suicidio tras romper su relación de pareja.

PALABRAS CLAVE

Hiperplasia adrenal congénita con pérdida de sal.
Síndrome adrenogenital congénito.
Seudohermafroditismo femenino.

SUMMARY

Congenital adrenal hyperplasia is due to 21 hydroxylase deficiency and leads to hyperandrogenism, which causes the masculinization of these patients, and reduced cortisol and aldosterone production, which produces the salt-losing form of this disease. We present the case of a women with severe salt-losing congenital adrenal hyperplasia who had undergone surgery in childhood for virilization of the genitals. Spontaneous pregnancy was achieved and a healthy girl was born. During the puerperium she presented a severe crisis of sexual identity that led to an unsuccessful suicide attempt.

KEY WORDS

Salt-losing congenital adrenal hyperplasia.
Congenital adrenogenital syndrome. Female pseudohermaphroditism.

398 INTRODUCCIÓN

El síndrome adrenogenital congénito es una enfermedad genética de transmisión recesiva, que se presenta con una incidencia en torno a 1:15.000 nacimientos, y que se caracteriza por un gran polimorfismo. Se produce como consecuencia de la alteración de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 6 que condiciona un déficit en la síntesis de la enzima 21-hidroxilasa. El gen activo en la esteroidogénesis adrenal es el CYP21B y distintas mutaciones que afectan a este gen ya han sido descritas en el déficit de 21-hidroxilasa (el CYP21A es enzimáticamente inactivo). El déficit de esta enzima conlleva un descenso en la síntesis de glucocorticoides que ocasiona un aumento de la ACTH, que a su vez genera una producción excesiva de 17 OH-progesterona. La 17 OH-progesterona es el producto último antes de la 21-hidroxilación, y es la hormona precursora de los andrógenos suprarrenales, por lo que en esta enfermedad aumenta notablemente su producción. Esta hipersecreción de andrógenos es la responsable de la virilización de los órganos genitales externos, siendo la causa más común del seudohermafroditismo femenino. Por otro lado, la disminución del cortisol y la aldosterona dará lugar a la otra característica definitoria del síndrome clásico, la hiperplasia adrenal congénita con pérdida de sal, que es la forma más grave de hiperplasia adrenal congénita¹.

La historia ginecológica y obstétrica de las mujeres con esta enfermedad está alterada, aun cuando



Figura 1. Genitales externos ambiguos, falo con hipospadias, seno urogenital persistente y bolsas de carácter escrotal.

se realice un tratamiento quirúrgico adecuado de la virilización de los genitales y una terapia hormonal sustitutiva correcta. En las formas simples, el déficit de 21-hidroxilasa, a pesar de realizar una terapia hormonal sustitutiva adecuada, se acompaña frecuentemente de alteraciones en el ciclo menstrual y de dificultades para conseguir una gestación espontánea, aunque los resultados obtenidos en series recientes permiten algo más de optimismo^{2,3}. Las pacientes con formas graves, con pérdida de sal, de esta enfermedad tienen, sin embargo, tasas de fertilidad extremadamente bajas⁴⁻⁷.

Presentamos un caso clínico en el que hemos seguido la evolución obstétrico-ginecológica de una paciente afectada de un déficit de 21-hidroxilasa en su forma clásica, desde el período neonatal hasta la vida adulta. Tras conseguir un embarazo espontáneo



Figura 2. Aspecto de los genitales externos tras la corrección quirúrgica, reconstrucción del clítoris y de los labios mayores.

que finalizó con el nacimiento de una niña sana, desarrolló problemas de identificación personal y de comportamiento sexual que la llevaron a realizar dos intentos de suicidio.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 24 años de edad, producto de un parto vaginal, que presentó al nacer unos genitales externos ambiguos: falo con hipospadias y seno urogenital persistente, y bolsas de notable carácter escrotal (fig. 1). Analíticamente, se demuestra la existencia de alteraciones hidroelectrolíticas, hiponatremia e hipertotasemia, hipoosmolaridad y acidosis metabólica. El cariotipo obtenido, 46 XX, y los resultados del estudio hormonal permiten realizar el diagnóstico diferencial entre hermafroditismo femenino verdadero y síndrome adrenogenital congénito. Establecido el diagnóstico definitivo de síndrome adrenogenital congénito con pérdida de sal, se inicia un tratamiento hormonal sustitutivo con fluohidrocortisona 0,1 mg/día e hidrocortisona 30 mg/día. A los 23 meses de edad la niña es intervenida quirúrgicamente de forma conjunta por los servicios de Urología y Ginecología del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife). Se realiza una resección parcial del clítoris, preservando el glande y su inervación, la sección triangular de ambos labios mayores y del periné por la línea media con apertura de la uretra en su trayecto vertical. La evolución postoperatoria es favorable (fig. 2).

A los 10 años de edad, previa uretrocistoscopia que confirma la integridad anatómica y la funcionalidad de la uretra, se procede en un segundo tiempo quirúrgico a realizar una vaginoplastia.

La menarquía se presenta espontáneamente a los 12 años. Durante la adolescencia la paciente presenta episodios de amenorrea persistente, hirsutismo, acné y obesidad. A los 19 años se somete a una laparoscopia quirúrgica para la extirpación de un quiste paraovárico de 5 cm de diámetro mayor, objetivándose durante la intervención la normalidad del útero, las trompas y los ovarios. Un año más tarde comienza a tener relaciones sexuales y precisa dilataciones vaginales con tallos de Hegar.

A los 22 años se somete a un estudio de esterilidad con su pareja, tras 2 años de relaciones sexuales regulares, descartándose la coexistencia de un

factor diferente del que conlleva su propia enfermedad. Pero antes de que la paciente inicie ninguna terapia de reproducción asistida, se produce un embarazo espontáneo.

La gestación se controla en nuestro centro, simultáneamente con el servicio de endocrinología. Dado el antecedente de otra hermana con un síndrome adrenogenital congénito, se le ofrece un diagnóstico prenatal, pero la paciente rechaza esta opción. Se mantiene el tratamiento hormonal con dexametasona 0,5 mg/día y fludrocortisona 0,1 mg/día, y se realizan controles hormonales periódicos. En la semana 30 de gestación se incrementa la dosis de fludrocortisona a 0,15 mg/día tras observarse un ligero aumento de la 17 hidroxi-progesterona y la testosterona libres.

La gestación transcurre dentro de la normalidad, sin detectarse anomalías ecográficas en el desarrollo de los genitales del feto que muestran características femeninas. Destaca únicamente una hiperemesis mantenida, asociada a epigastralgias y al tránsito digestivo enlentecido que condiciona un incremento ponderal total negativo, relacionado además con la persistencia de náuseas, vómitos e intolerancia a la ingesta durante todo el embarazo, en una paciente previamente obesa (talla de 1,50 cm y peso inicial de 74 kg). La gravidez agrava considerablemente las estrías abdominales, que ya estaban presentes al comienzo del embarazo, y llegan a alcanzar una gran expresión clínica que causa un notable malestar en la gestante. Las cifras tensionales se mantienen dentro de límites normales durante todo el embarazo. El test de O'Sullivan realizado al inicio del embarazo, a las 26 y a las 34 semanas, ante el riesgo multifactorial existente en esta paciente de presentar intolerancia a los hidratos de carbono, resultó en todos los casos normal.

Llegado el término se indica una cesárea electiva para preservar la cirugía vaginal. Se obtiene una niña de 3.350 g, con un valor para el test de Apgar de 9/10, con genitales externos normoconfigurados y sin signos de masculinización. En el período neonatal inmediato se instaura tratamiento con una pauta reductora lenta de corticoides, y se comprueba que se recupera el normal funcionamiento del eje hipófiso-adrenal de la recién nacida. La niña es dada de alta en buen estado. Posteriormente, continúa controlándose en la unidad de endocrinología pediátrica. Al año de edad, la ganancia ponderal es ade-

400 cuada, el crecimiento es armónico y los controles analíticos, normales.

Durante el puerperio tardío, la paciente precisó tratamiento psiquiátrico al comenzar con graves problemas de identidad sexual y rechazo de su pareja, que la llevaron a realizar dos intentos de suicidio.

DISCUSIÓN

Las mujeres con una hiperplasia adrenal congénita debido a un déficit de la 21-hidroxilasa —especialmente con la forma clásica— con pérdida de sal tienen una tasa de embarazos espontáneos extremadamente baja¹. En la revisión de la bibliografía hemos encontrado únicamente 11 casos de pacientes afectadas de déficit de 21-hidroxilasa en su forma grave, con pérdida salina, que hayan conseguido resultados perinatales favorables⁸⁻¹¹.

La baja tasa de fertilidad observada está en relación con distintos factores. En primer lugar, la hiperscreción de andrógenos ocasiona una alteración en la foliculogénesis y trastornos de la ovulación que determinan el cuadro clínico de infertilidad y abortos de repetición². Estas pacientes pueden presentar ciclos menstruales irregulares, aun cuando sigan una terapia hormonal sustitutiva adecuada¹².

Por otra parte, aunque la virilización de los genitales externos se corrija quirúrgicamente, el resultado final no siempre es satisfactorio, circunstancia que puede justificar una menor actividad sexual en estas pacientes.

Se ha señalado un tercer factor como posible causa de la baja tasa de fertilidad asociada al déficit de 21-hidroxilasa. En las mujeres afectadas de esta enfermedad la exposición prenatal a elevadas concentraciones de andrógenos puede afectar el desarrollo del sistema nervioso central (hipotálamo) y propiciar una masculinización del cerebro y un menor interés por el sexo opuesto⁴⁻⁷.

Al ser escasas las referencias existentes en la bibliografía de embarazos en pacientes con esta afección, no se ha descrito con exactitud cuáles son las medidas a seguir para su control. En primer lugar, es necesario tener en cuenta que el exceso de andrógenos maternos entre las 7 y 12 semanas de embarazo, período crítico para la diferenciación sexual, puede provocar distintos grados de masculinización

en los fetos femeninos¹³ y, en etapas más avanzadas de la gestación, una hipertrofia de los labios o cliteromegalia, pero no alteraciones en el seno urogenital¹⁴. Afortunadamente, existen distintos mecanismos que pueden proteger a los fetos femeninos de la masculinización ante un exceso de andrógenos maternos circulantes. El principal es la aromatización de la testosterona y la androstendiona a estradiol y estrona, respectivamente, gracias a una aromatasa placentaria. La placenta actúa en estos casos como una barrera metabólica. Lo et al¹¹ han comunicado un caso de hiperplasia adrenal congénita en que el feto hembra, a pesar de tasas de testosterona y androstendiona claramente elevadas, no presentó ningún signo de masculinización.

Otro factor materno que puede contribuir a la protección fetal, aunque en menor grado, es la reducción de la fracción biodisponible de la testosterona debido al incremento en los valores de globulina conjugadora de hormonas sexuales (SHBG)¹⁵, y al efecto potencial antiandrogénico de la progesterona¹⁶.

En el caso que presentamos las concentraciones de testosterona libre, que es el parámetro que mejor información proporciona sobre la testosterona funcional materna, se mantuvieron estables hasta la semana 30, en que, al observarse un ligero aumento, se incrementó la dosis de fludrocortisona. También las concentraciones maternas de estriol y cortisol determinan el grado de supresión de la adrenal materna y fetal y son indicadores fiables y simples en el control de la dosificación supresora (las concentraciones maternas de estriol reflejan la conversión de pregnenolona placentaria a DHEA-S por la adrenal fetal). Los genitales del feto, femeninos, no experimentaron ningún signo de masculinización en las exploraciones ecográficas realizadas durante el embarazo, confirmándose tras el nacimiento su normal configuración. Las náuseas persistentes y la pérdida de peso detectados en este caso han sido descritos en otros similares, y se ha señalado que podrían estar relacionados con un tratamiento sustitutivo insuficiente de los esteroides adrenales, pero esta posibilidad se descartó analíticamente. Por otra parte, las altas dosis de corticoides aumentan el riesgo de hipertensión, retención hídrica y excesivo incremento ponderal, así como los asociados al síndrome de Cushing, como las acentuadas estrías gravídicas que presentó nuestra paciente. Teóricamente, en estas gestantes se debería alcanzar una supresión andro-

génica hasta alcanzar unas concentraciones de andrógenos en los límites superiores de la normalidad para cada trimestre de la gestación¹¹. Pero indudablemente estos tratamientos deben ser individualizados para cada paciente y las dosis han de ajustarse cuidadosamente en función no sólo de la analítica, sino también de la clínica asociada.

En el momento actual es posible ofrecer un diagnóstico prenatal de la hiperplasia adrenal congénita, ya que se ha comprobado que el déficit de 21-hidroxilasa se debe a una mutación en el gen *CYP21B*, y también es posible identificar a los portadores heterocigotos de esta enfermedad que se hereda con un patrón recesivo¹⁷. La mutación genética que presenta esta paciente, así como una hermana afectada de la misma patología, no ha sido estudiada, y tampoco fue posible realizar un diagnóstico prenatal. Deberá determinarse si la niña nacida de este embarazo es portadora de la enfermedad. La madre es obviamente homocigota, ya que padece la enfermedad, pero en el caso de parejas heterocigotas con hijos afectados antes del nacimiento, el tratamiento farmacológico de supresión debe iniciarse de forma muy precoz, antes de que pueda confirmarse el diagnóstico de afección fetal, y mantenerlo posteriormente sólo cuando se confirme el diagnóstico en un feto hembra. Para la realización del diagnóstico prenatal molecular, la biopsia corial constituye la opción crontológicamente más oportuna. En España ha sido pu-

blicado recientemente el primer caso de diagnóstico prenatal de esta enfermedad, realizado mediante análisis del ADN de las vellosidades coriales obtenidas a las 9 semanas de gestación. La administración precoz de dexametasona a la madre resultó eficaz para evitar la virilización fetal¹⁸.

Es posible que la exposición prenatal de fetos femeninos a concentraciones elevadas de andrógenos afecte al sistema nervioso central y origine una masculinización en el comportamiento y un menor interés por el sexo opuesto¹⁹. En el caso presentado, los problemas de identificación sexual y de rechazo de la pareja heterosexual se han desencadenado después del parto, causando a la paciente importantes alteraciones psicológicas, hasta el punto de llevarla a dos intentos de suicidio. Al menos virtualmente, el tratamiento administrado a la gestante desde el comienzo del embarazo habrá permitido que el desarrollo de su hija se llevase a cabo en un ambiente intrauterino hormonalmente normal, evitándose los posibles efectos de un entorno hiperandrogénico sobre la identidad y el comportamiento sexual posterior de la niña.

El déficit de 21-hidroxilasa en su forma grave condiciona importantes alteraciones en la vida ginecológica de las mujeres afectadas de esta enfermedad y, aun en los pocos casos en los que consiguen reproducirse con éxito, pueden asociarse otros problemas de comportamiento sexual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gleicher N. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1989; p. 276-7.
2. Garner PR. Congenital adrenal hyperplasia in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:446-56.
3. Speiser PW. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 1999;162:534-6.
4. Rosenfield RL, Bickel S, Razdan AK. Amenorrhea related to progestin excess in congenital adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol* 1980;56:208-15.
5. Helleday J, Siwers B, Ritzen EM, Carlstrom K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:933-6.
6. Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs HS. Menstrual disturbances and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 1995;43:291-6.
7. Premawardhan LDKE, Hughes IA, Read GF, Scalon MF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol* 1997; 46:327-32.
8. Grant D, Muram D, Dewhurst J. Menstrual and fertility patterns in patients with congenital hyperplasia. *Pediatr Adolesc Gynecol* 1983;1:97-103.
9. Blumberg DL, Reggiardo D, Sklar C, David R. Congenital adrenal hyperplasia and fertility. *N Engl J Med* 1988;319:951.

402

10. Yarnell RW, Dâlton ME, Stienbok VS. Pregnancy complicated by preeclampsia and adrenal insufficiency. *Anesth Analg* 1994; 78:176-8.
11. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:930-6.
12. Jaaskelainen J, Hippelainen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:687-92.
13. Grumbach MM, Ducharmen JR. The effects of androgens on fetal sexual development. *Fertil Steril* 1960;11:157-80.
14. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sexual differentiation. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *William's textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 1998; p. 1303-425.
15. Kerlan V, Nahout K, Le Martelot MT, Bercovici JP. Longitudinal study of maternal plasma bioavailable testosterone and androstanediol glucuronide levels during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1994;40:263-7.
16. Hodgins MB. Possible mechanism of androgen resistance in 5 alfa reductase deficiency: implications for the physiological roles of 5 alfa reductases. *J Steroid Biochem* 1983;19:555-9.
17. Ritzen EM, Lajic S, Wedell A. How can molecular biology contribute to the management of congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 2000;53(Suppl 1):34-7.
18. Rodríguez A, Ezquieta B, Varela JM, Moreno M, Dulín E, Rodrigo Arnao MD. Prenatal molecular genetic diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Med Clin (Barc)* 1997;109:669-72.
19. Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP, Knorr D. Partnership and sexuality in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. First results of a cross-sectional quality-of-life evaluation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:123-6.